Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli

Neuere Medikamente zur Behandlung des anaphylaktischen Schockes bei Versuchstieren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Wolfgang NEUBAUER

von Laufen (Bern)

1962

19 63

Verlag von S. Karger in Basel

SEPARATUM • Printed in Switzerland • S. KARGER BASEL - NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor *R. Schuppli.*

Tag der Promotion: 30. Januar 1962.

Sonderdruck aus «Dermatologica», Vol. 126, No. 2 (1963)

Neuere Medikamente zur Behandlung des anaphylaktischen Schockes bei Versuchstieren

Die Behandlung des anaphylaktischen Schockes ist heute aktueller als noch vor einigen Jahren. Während der Schock früher hauptsächlich durch verschiedene Heilsera (z. B. Tetanus) ausgelöst wurde, stellt heute die Überempfindlichkeit auf Penicillin allein oder auf die in den Präparaten enthaltenen Lokalanästhetica und Streptomycinderivate die bei weitem größte Gefahrenquelle dar. Vor allem sind die Depotpenicilline wegen ihrer länger dauernden Abgabe des Penicillins gefährlich. Nach Berichten der World Health Organisation sollen dem Penicillin jährlich mehr als 100 Personen zum Opfer fallen [1]. Während nun früher zur Bekämpfung des anaphylaktischen Schockes Adrenalin und seine Derivate die einzigen wirksamen Mittel waren, sind in den letzten Jahren eine große Zahl neuer Medikamente entwickelt worden, die in verschiedener Weise in den Ablauf des Schockgeschehens eingreifen. So günstig nun an sich diese Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten ist, so kompliziert ist aber dadurch das therapeutische Vorgehen geworden, besonders deshalb, weil die praktischen Erfahrungen mit den einzelnen Mitteln beschränkt sind.

Unter den heute zur Behandlung des anaphylaktischen Schockes gebrauchten Mittel steht Adrenalin nach wie vor an der Spitze. Da seine Wirkungsdauer aber sehr kurz ist, muß es häufig repetiert werden. Man gibt deshalb jetzt dem Noradrenalin in Dauertropfinfusion oder Neosynephrin i. m. den Vorzug. In letzter Zeit wird statt dessen Hypertensin verwendet. Auf seine Unterschiede gegenüber dem Adrenalin wird später eingegangen.

Antihistaminica allein genügen wohl nie, sie müssen zum mindesten mit einem Theophyllinderivat zur Bekämpfung der asthmatischen Komponente kombiniert werden.

Umstritten ist die Wirksamkeit i. v. injizierter Corticosteroidpräparate, da ihre Wirkung erst nach einer gewissen Zeit eintritt.

Schließlich sind schon Lobelin sowie Lokalanästhetica mit Erfolg versucht worden [2].

Im Spezialfall der Penicillinallergie wird Penicillinase empfohlen.

In schwersten Fällen muß unbedingt künstliche Beatmung und Herzmassage angewendet werden. Die Wirkung subcutan injizierter Präparate kann durch Hyaluronidase verstärkt werden [3].

Diese Zusammenstellung zeigt die Vielfalt der empfohlenen Mittel. Sie führt zwangsläufig zu einer Unsicherheit darüber, welche Mittel im Einzelfall besonders indiziert sind. Wir haben deshalb in Tierversuchen die Wirkung einiger dieser Mittel geprüft, in der Absicht, für deren Anwendung beim Menschen klarere Richtlinien zu erhalten.

Eigene Versuche

Antianaphylaktische Medikamente im Tierversuch zu prüfen, ist schwierig. Einmal ist die Pathogenese des Schockes bei den verschiedenen Tierarten uneinheitlich, weiter kann auch der Schock des Menschen nicht einfach mit dem eines Versuchstieres verglichen werden. Hauptsächlich aber ist es schwierig, ein einfaches Maß für die Schwere des Schockes zu finden, wenn man nicht den letalen Ausgang als Kriterium verwenden will. Wir haben Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt.

Das *Kaninchen* wurde deshalb gewählt, weil bei ihm der Schock in 2 Formen [4], der rasch letalen Form und der protrahierten Form verläuft, die entweder auch letal oder aber mit Erholung endet.

Zur Prüfung von Medikamenten kommt in erster Linie der protrahierte Schock in Frage.

Im Schock werden heftige Muskelkrämpfe und Dyspnoe beobachtet. Der BD sinkt innert 2 bis 3 Minuten auf 10 bis 20 mm Hg. Der Tod erfolgt durch Herzstillstand, und zwar entweder infolge Lungensperre, d. h. durch einen Krampf der Art. pulm., was zu einer starken Erhöhung des Widerstandes und damit des BD in der Lungenarterie führt, oder auch infolge Krampf der Coronarien, der besonders für den akuten Schocktod verantwortlich sein soll.

Auch in andern Gefäßgebieten kommt es zu Spasmen, z. B. in den Ohren [4]. Die Zirkulation steht dort still und dadurch sinkt an diesen Orten die Körperwärme.

Auch beim *Meerschweinchen* unterscheidet man einen akuten und einen protrahierten Schock [4].

Im akuten Schock tritt der Tod 3 bis 6 Minuten nach i. v. oder intracardialer Injektion ein. Er ist die Folge der Kontraktion von glatter Muskulatur und der dadurch bedingten mechanischen Asphyxie.

Der protrahierte Schock tritt auf, wenn das Antigen i. p. oder s. c. und nicht i. v. oder intracardial injiziert wird. Der akute Bronchospasmus bleibt aus, die

Allgemeinerscheinungen treten abgeschwächt und nach einer gewissen Latenzzeit von etwa ½ Stunde auf. Sie enden mit Exitus oder Erholung [4].

Da die größte Gefahr beim anaphylaktischen Schock des Menschen im BD-Abfall infolge Histaminwirkung auf das Gefäßsystem liegt, besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem Schock des Menschen und demjenigen des Kaninchens. Dieses eignet sich zur Testung von Medikamenten, die den Kreislauf im Schock beeinflussen, insofern gut, als man bei ihm durch Messung der Hauttemperatur am Ohr das Ausmaß des Schockes und die Erholung daraus leicht ablesen kann. Das Meerschweinchen andrerseits haben wir gewählt, weil es das sicherste Schocktier überhaupt ist. Es eignet sich vor allem gut zur Testung der prophylaktischen Wirkung einer Substanz.

Methodik

Es wurden zwei Serien Kaninchen und eine Serie Meerschweinchen präpariert.

Kaninchen:

1. Serie: 10 Tiere, zweimal mit zwei Tagen Abstand mit je 5 ml Pferdeserum s. c. sensibilisiert.
2. Serie: 26 Tiere, zweimal mit je 8 ml 10%igem Eiklar s. c. sensibilisiert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Meerschweinchen:

20 Tiere, Körpergewicht zwischen 330 und 530 g, Durchschnittsgewicht 424 g, wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je nach Gewicht mit 1 bis 2 ml 10%igem Eiklar i. p. sensibilisiert.

Da bei den Kaninchen alle Tiere ohne Rücksicht auf ihr Gewicht mit der gleichen Menge Antigen sensibilisiert wurden, gab es einige Versager, d. h. Tiere, die bei der erneuten i. v. Zufuhr des Antigens nicht in den Schock kamen. Es waren in allen Fällen Tiere über 4 kg Gewicht.

Nach frühestens 14 Tagen, manchmal aber erst nach zwei bis drei Monaten, wurden die Schockversuche durch i. v. Reinjektion des Antigens vorgenommen.

Dazu wurden die Kaninchen in einem Käfig mit freiem Kopf fixiert und in das eine Ohr eine Nadel mit einem Thermoelement s. c. eingeführt. Die Hauttemperatur wurde an einem mit diesem Thermoelement verbundenen Lichtstrichgalvanometer direkt abgelesen.

In die Randvene des andern Ohres wurde eine Injektionsnadel eingeführt, befestigt und während des ganzen Versuches liegengelassen. Durch diese Nadel wurden die Pharmaka injiziert, wobei sie zur Verhütung der Blutgerinnung nach jeder Injektion mit kleinen Mengen Heparin (100 bis 200 E pro ml) in physiolog. NaCl durchspült wurde. Nach Einstellung der Temperatur auf eine konstante Höhe (meist 36 bis 37° C) wurde das Antigen injiziert. Der eintretende Schock manifestierte sich innert Minuten durch Temperaturabfall. Wegen der großen Thermolabilität des Kaninchenohres warteten wir immer bis die Temperatur unter 30° C gesunken war, bevor die zu untersuchende Substanz injiziert wurde.

Bei dieser Versuchsanordnung sind folgende Punkte zu beachten:

1. Jede untersuchte Substanz muß selbstverständlich zuerst am Normaltier auf ihre Wirkung auf die periphere Temperatur geprüft werden.

2. Wegen der erwähnten Thermolabilität des Kaninchenohres wurde ein Versuch mit einer Substanz erst dann als positiv bewertet, wenn ein Temperaturanstieg von 4° C und mehr nach Injektion der betreffenden Substanz beim Schocktier eintrat.

3. Als Hauptkriterium des Schockes und der Erholung daraus betrachteten wir den Abfall und den Wiederanstieg der Temperatur. Daneben wurden aber noch andere Erscheinungen beachtet: Im Schock traten beim Kaninchen noch Asthma, Unruhe, Krämpfe (meist ante exitum) und Urinabgang auf.

4. Wir haben die Wirkung einer Substanz stets mit derjenigen des Hypertensins verglichen. Trat bei der Verabreichung einer Testsubstanz keine Temperatursteigerung auf, so injizierten wir Hypertensin. Stieg danach die Temperatur, so wurde der Versuch mit der betreffenden Substanz als negativ, trat keine Temperatursteigerung nach H. auf, so wurde der Versuch nicht bewertet.

Es wurden folgende Substanzen untersucht:

1. Hypertensin
2. Lokalanästhetica
   - Panthesin
   - Lidocain
   - Nupercain
   - Novacain
3. p-NH_2-Benzoesäure
4. ε-NH_2-Capronsäure

1. Hypertensin

Hypertensin ist ein natürlich vorkommendes Polypeptid, das durch Vermehrung des arteriellen Widerstandes BD-steigernd wirkt. Wir haben bei unseren Versuchen das synthetische Produkt der Ciba verwendet. Es bewirkt eine periphere Vasokonstriktion, und zwar vor allem im Splanchnikusgebiet, im Gegensatz zum Noradrenalin, das vor allem in den Extremitäten wirkt. Es zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt und kurze Wirkungsdauer aus. Es ist daher gut steuerbar und wird am besten in der i. v. Dauertropfinfusion verwendet. Die kurze Wirkungsdauer ist durch den Abbau des Hypertensins durch eine Hypertensinase bedingt, die in den Erythrozyten und in verschiedenen Geweben vorkommt [5]. Die minimale Menge, die eine BD-Steigerung bewirkt, beträgt 0,01 γ/kg/min. Höhere Dosen als 3 γ/kg/min haben keinen größeren Effekt. Mengen, die blutdrucksteigernd wirken, setzen auch die Hautdurchblutung herab [6]. Im Vergleich mit Adrenalin und Noradrenalin bewirkt aber das Hypertensin bei gleicher BD-Wirkung eine viel geringere Kontraktion der Hautgefäße. Die bei Adrenalininfusionen oft beobachteten Hautnekrosen treten nach Hypertensin deshalb kaum auf [6]. In therapeutischen Dosen zeigt das Hypertensin keine Tachyphylaxie [5].

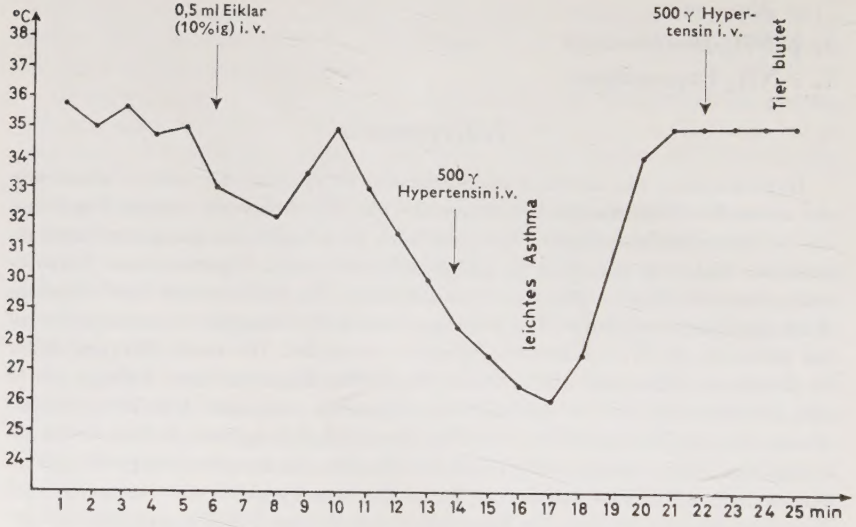
Interessant ist die Beobachtung, daß das H. beim nicht schockierten Kaninchen eine Vasokonstriktion und damit eine Temperatursenkung am Ohr bewirkt, daß beim Kaninchen im Schock dagegen eine intensive Steigerung der Temperatur nach Hypertensin auftritt.

Bei unseren Versuchen haben wir sehr hohe Dosen im Vergleich zu den hier angegebenen optimalen Dosen verwendet, wenn man die für den Menschen pro kg angegebenen Dosen auf das Gewicht der Kaninchen umrechnet. Das Medikament wurde meist relativ rasch i. v. injiziert und zwar etwa 250 γ / in 1–2 ccm physiolog. NaCl in etwa 5 Minuten. Wie bereits erwähnt, tritt nach Überschreiten der opt. Dosis von 3 γ/kg/min keine Wirkungssteigerung mehr ein.

In unseren Versuchen am Kaninchen erwies sich nun das Hypertensin als das zuverlässigste Mittel zur Behebung des anaphylaktischen Schockes. Immer wenn die Tiere in einen schweren Schock gerieten und die Ohrtemperatur unter 25° C sank, trat nach Hypertensin ein prompter Temperaturanstieg ein, der allerdings jeweils nur kurze Zeit, d. h. während der Injektion anhielt (Kurve 1).

Kurve 1

Temperaturkurve von Kaninchen Nr. 97 (3,65 kg) mit Eiklar (10%ig) sensibilisiert*



2. Lokalanästhetica

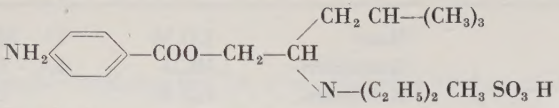
Daß Narkotica und Lokalanästhetica die anaphylaktischen Reaktionen aufheben können, ist schon lange bekannt. Sie wirken dadurch, daß sie peripher die Reaktionsfähigkeit der Schockorgane herabsetzen. Der Schutz ist aber nur relativ, indem höhere Dosen des Antigens selbst das narkotisierte Tier töten [4].

Vor einigen Jahren hat nun *Sigg* [2] als Therapie von akuten, lebensbedrohenden allergischen Zuständen die intravenöse Injektion von 0,3%iger Panthesinlösung empfohlen.

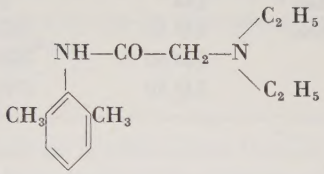
Auf seine Anregung hin haben wir verschiedene LA auf ihre Wirkung beim anaphylaktischen Schock des Kaninchens in der geschilderten Versuchsanordnung untersucht.

Um zu entscheiden, ob der antianaphylaktische Effekt der LA durch ihre anästhesierende Wirkung oder durch ihre Molekülstruktur bedingt ist, wurden einerseits LA mit möglichst verschiedenen Strukturformeln (Panthesin, Lidocain, Novocain und Nupercain) und andrerseits die Muttersubstanz, p-NH_2-Benzoesäure, die keine lokalanästhesierende Wirkung hat, geprüft und miteinander verglichen.

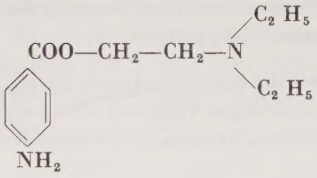
Die Strukturformeln dieser Substanzen lauten:



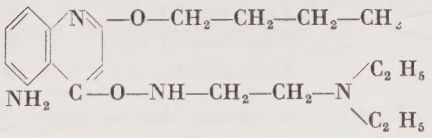
Panthesin



Lidocain



Novocain



Nupercain

p-NH_2-Benzoesäure

Da die LA Nervengifte sind, die bei intravenöser Verabreichung anfänglich die höheren Zentren reizen, wodurch zuerst schwere Krämpfe, dann aber eine völlige Lähmung des ZNS mit Versagen der Respiration, BD-Sturz und eventuell Exitus eintritt [7], ist die Beachtung der quantitativen Verhältnisse sehr wichtig. Die Toxizität der einzelnen LA ist verschieden. Man unterscheidet relative Toxizität, die das Verhältnis von anästh. Wirkung zur absoluten Toxizität ausdrückt und eine absolute Toxizität. In erster Linie ist die absolute Toxizität wichtig. Die folgende Tabelle gibt darüber Auskunft [8]:

TABELLE I

Substanz	Tierart		Menge
Lidocain	Maus	LD 50	25 – 37,5 mg/kg i. v.
Nupercain	Kaninchen	MLD	2,4 – 4,5 mg/kg i. v.
	Kaninchen	LD 50	2,5 mg/kg i. v.
Novocain	Kaninchen	LD 50	57 mg/kg i. v.
Panthesin	Kaninchen	LD	20 mg/kg i. v.
p-NH_2-Benzoesäure	Kaninchen	LD 50	1830 mg/kg oral
	Maus	LD 50	4600 mg/kg i. v.
	Ratte	LD 50	2760 mg/kg i. v.

Dabei bedeutet

LD: Dosis, die ein Tier tötet.
MLD: minimale letale Dosis: die Dosis, die ein Tier von einer Gruppe tötet.
LD 50: die Dosis, die 50% der Tiere einer Gruppe tötet.

Leider sind nicht für alle Substanzen die kritischen Dosen für die i. v. Injektion beim Kaninchen bekannt, so daß ein eindeutiger Vergleich nicht möglich ist.

Die verschiedenen LA wurden in unseren Versuchen in folgender Konzentration verwendet:

Nupercain 1‰	1 ccm enthält also	1 mg Substanz
Panthesin 0,3%	1 ccm enthält also	3 mg Substanz
Novocain 2%	1 ccm enthält also	20 mg Substanz
Lidocain 2%	1 ccm enthält also	20 mg Substanz
p-NH_2-Benzoesäure 10%	1 ccm enthält also	100 mg Substanz

Aus der Toxizitätstabelle läßt sich entnehmen, daß vor allem Lidocain bei der Injektion von 1 ccm nahe der toxischen Grenze ist.

a) Panthesin

Dieses Mittel kann mit folgenden pharmakodynamischen Wirkungen ins anaphylaktische Geschehen eingreifen [2, 9]:

- durch Blockierung veg., sensibler und motorischer Nervenfunktionen
- durch Behebung von Gefäßspasmen
- durch Spasmolyse der glatten und quergestreiften Muskulatur

Es besitzt ferner antihistaminergische, sedative, vagolytische und anticholinergische Wirkung mit gleichzeitiger Erhöhung der Erregbarkeit der Organe für adrenergische und sympathische Reize.

In unseren Versuchen haben wir das Panthesin in einer Dosierung gegeben, die der von *Sigg* angegebenen entspricht. Wir injizierten 1 bis 2 ccm o,3%iges P. beim 3 bis 4 kg schweren Kaninchen, entsprechend 20 ccm beim Menschen von 70 kg. Nach der Injektion wurde 3 bis 4 Minuten gewartet, ob ein Effekt eintrat. Eine eindeutige Wirkung sahen wir in rund einem Drittel der 27 Versuche, in denen wir es angewendet haben (siehe Tabelle 2).

b) Lidocain

Bei intravenöser Injektion von LA traten besonders häufig toxische Symptome auf.

Wenn man nur die Fälle berücksichtigt, bei denen keine toxischen Symptome auftraten, so sahen wir bei der Anwendung von Lidocain in nur 2 von 10 Versuchen eine positive Wirkung.

c) Novocain

Das Novocain hat in subtoxischen Dosen einen gewissen Antihistamineffekt, was durch die ähnliche chemische Konstitution mit den Antihistaminica erklärt werden kann [7].

Novocain zeigte von allen LA die besten Resultate, nämlich in 4, der Hälfte von 8 Versuchen. Wie bereits bemerkt, ist aber seine therap. Breite sehr klein, denn es traten bei Injektion von 1 bis 2 ccm 2%iger Lösung oft toxische Symptome auf. Es scheint deshalb trotz der guten Wirkung für die Schockbehandlung ungeeignet zu sein.

d) Nupercain

Wie aus der Toxizitätstabelle hervorgeht, ist das Nupercain sehr toxisch. Deshalb haben wir diesen Stoff, nachdem er in 5 Fällen nur einmal einen fraglichen Effekt zeigte, nicht mehr weiter untersucht.

e) p-NH_2-Benzoesäure

Wie aus Tabelle II hervorgeht, ist die PABS sehr wenig toxisch. Sie ist nur in alkalischem Milieu löslich. Mit $NaHCO_3$ läßt sich eine 10%ige Lösung herstellen. Allerdings ist diese Lösung nicht stabil, sondern in der Kälte tritt leicht eine Auskristallisation ein.

Wir haben diese Lösung in 6 Fällen beim Kaninchen im Schock angewendet und nie einen Effekt beobachtet.

Tabelle II zeigt, daß einzelne LA sicher gewisse antianaphylaktische Eigenschaften besitzen. Diese beruhen auf der Anästhesiewirkung

TABELLE II

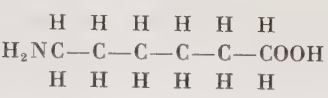
Zusammenfassung der Resultate

Substanz	Zahl der Versuche	davon positiv	davon negativ	% pos. Resul.
Panthesin	27	9	18	33%
Lidocain	10	2	8	(20%)
Novocain	8	4	4	(50%)
Nupercain	5	–	5	∅
p-NH_2-Benzoesäure	6	–	6	∅

und nicht auf der Molekülstruktur, was daraus hervorgeht, daß LA mit ganz verschiedenen Strukturformeln wirksam sind, während die PABS keine Wirkung besitzt.

Die LA scheinen uns jedoch zur Behandlung anaphylaktischer Zustandsbilder allgemein nicht geeignet, da die therap. Breite zu klein ist. Da sie ferner einen BD-Abfall verursachen können, wird das Zustandsbild des anaphylaktischen Schockes eher verschlechtert.

3. ε-Aminocapronsäure (EACA)



Bei Gewebsschädigungen aller Art, z. B. Verbrennungen, Traumen, Kälte usw. werden bestimmte Proteasen aktiviert. Auch die Antigen-Antikörper-Reaktion löst proteolytische Vorgänge aus, die dann zur Freisetzung von Histamin und anderen H-Substanzen führen [14], welche für das klinische Bild des anaphylaktischen Schockes verantwortlich sind, und zwar soll diese Freisetzung vor allem durch das Plasmin (= Fibrinolysin) verursacht werden [3]. Das Plasmin seinerseits entsteht aus einer inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen oder Profibrinolysin durch die Einwirkung verschiedener Aktivatoren, wie Streptokinase, Urokinase, Fibrinokinase und Trypsin. Als starker Hemmer dieser Plasminaktivierung ist seit längerer Zeit die EACA bekannt [10, 11, 13]. Es wurde außerdem experimentell nachgewiesen, daß die EACA Hunde gegen letale Mengen von Coli-Entotoxin schützt [12].

Wir haben auf Anregung von *Oswald* diese Substanz auf ihre therap. Wirkung beim anaphylaktischen Schock des Kaninchens in der beschriebenen Versuchsanordnung und auf ihre schockverhindernde Wirkung beim Meerschweinchen geprüft.*

* Herr Dr. Oswald-Bohm hat uns in freundlicher Weise die EACA in gebrauchsfertigen Ampullen von den Emser Werken verschafft.

Die theoretischen Vorstellungen über die Hemmung der Plasminogenaktivierung durch EACA lassen vermuten, daß diese keine Sofortwirkung beim anaphylaktischen Schock haben kann. Sie kann nur dadurch wirken, daß die Nachlieferung von Histamin unterdrückt wird, während das bereits sich im Kreislauf befindende H. durch die Histaminase des Plasmas abgebaut wird. Wir haben in unseren Versuchen mit Kaninchen auch immer eine Latenzzeit von rund 5 Minuten zwischen Injektion von EACA und dem Wiederanstieg der Hauttemperatur als Kriterium der Erholung aus dem Schock beobachtet.

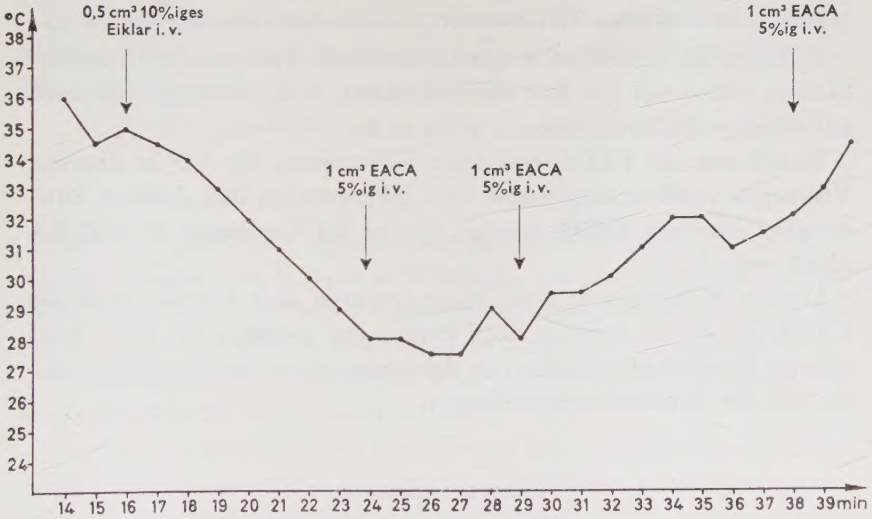
Im Gegensatz zu den LA erwies sich die EACA als eine sehr wenig toxische Substanz. 50 bis 100 mg pro kg dieser Substanz wurden sowohl vom normalen als auch vom Tier im Schock anstandslos vertragen. Auch nach Tagen und Wochen zeigten die Tiere keinerlei schädliche Folgeerscheinungen.

Resultate

Nach den im allgemeinen Teil unter Versuchsauswertung angegebenen Kriterien hatte die EACA in $^2/_3$ von 31 Fällen eine eindeutige Wirkung.

Kurve 2

Temperaturkurve von Kaninchen Nr. 188 (3,3 kg) mit Eiklar (10%ig) sensibilisiert*



Kurve 2: positiver Versuch mit EACA

Während in den Versuchen am Kaninchen die therapeutische Wirkung der EACA auf den anaphylaktischen Schock geprüft wurde,

dienten die Versuche am Meerschweinchen zur Feststellung der prophylaktischen Wirkung der EACA.

Da bei diesen Tieren eine i. v. Injektion schwierig ist, wurden das Antigen und die EACA intraperitoneal gespritzt.

In den verschiedenen Versuchsreihen wurde sowohl der Zeitpunkt der Vorbehandlung als auch die Menge der EACA variiert.

Da zur Feststellung der Intensität des Schockes bei Meerschweinchen nur der Tod des Tieres ein brauchbares Kriterium ist, sind die Resultate bei dieser Versuchsanordnung schwieriger zu interpretieren als beim Kaninchen. Wir erhielten folgende Eindrücke von der prophylaktischen Wirkung der EACA, die natürlich an größerem Material nachgeprüft werden müssen:

1. Gleichzeitige Injektion von EACA und Antigen vermögen das Tier nicht vor dem Exitus zu schützen.

2. Ein gewisser Schutz wurde bei dreimaliger Injektion von EACA, nämlich 30 Minuten vor, 15 Minuten vor und gleichzeitig mit der Antigeninjektion beobachtet.

3. Der Schutz scheint nur eine gewisse Zeit anzudauern, d.h. injizierte man 1 bis 2 Stunden nach der erfolglosen Antigeninjektion nochmals Antigen und wurde in der Zwischenzeit keine EACA mehr gegeben, so starb das Tier unter typischen Asthmasymptomen.

4. Tiere, die unter EACA-Schutz mehrmals Antigeninjektionen erhielten, waren mit der Zeit desensibilisiert, d. h. sie reagierten auch auf alleinige Eiklarinjektionen nicht mehr.

Damit hat die EACA von allen Substanzen, die wir in unseren Versuchen prüften, abgesehen vom Hypertensin, den größten antianaphylaktischen Effekt gezeigt. Sie ist im Gegensatz zu den LA nicht toxisch.

Da die Wirkung erst nach einer gewissen Zeit eintritt, muß die EACA mit einem anderen Stoff kombiniert werden, der diese Zeitspanne überbrückt, speziell mit Adrenalinderivaten oder Hypertensin, die die Zirkulation beeinflussen.

Zusammenfassung

Es wird über Versuche mit Hypertensin, LA und EACA bei Kaninchen und Meerschweinchen zur Behandlung des anaphylaktischen Schockes berichtet. Die Methodik der Versuche wird beschrieben und die Resultate diskutiert.

Als zuverlässigstes Mittel erwies sich das Hypertensin. Seine Wirkung ist aber sehr kurz.

Obwohl die LA einen gewissen Effekt zeigten, scheint ihre Anwendung zur Therapie des anaphylaktischen Schockes wegen der kleinen therapeutischen Breite fragwürdig zu sein.

Die EACA hatte beim Kaninchen in 60 % einen therapeutischen Effekt. Bei den Versuchen am Meerschweinchen zeigte sie eine gewisse protektive antianaphylaktische Wirkung.

Summary

The author has given an account of his experiences with the treatment of anaphylactic shock in the rabbit and guinea pig with hypertensin, local anaesthetics, and ε-amino-caproic acid. The experimental technique is described and the author has discussed his results.

The most efficacious medicament is shown to be hypertensin. Its duration of action is, however, short.

While local anaesthetics have some efficacy, their usefulness in the treatment of anaphylactic shock seems problematical because their therapeutic margin of safety is low.

In the rabbit, ε-amino-caproic acid has a favourable effect in 60 % of cases. Experiments performed on guinea pigs have shown that this substance has some antianaphylactic efficacy.

Résumé

L'auteur a relaté ses expériences concernant le traitement du choc anaphylactique chez le lapin et le cobaye, par l'hypertensine, les anesthésiques locaux et l'acide ε-amino-caproïque. La technique de ces expériences a été décrite, et l'auteur en a discuté les résultats.

Le médicament le plus efficace s'est révélé être l'hypertensine. Sa durée d'action est cependant très courte.

Bien que les anesthésiques locaux aient une certaine efficacité, leur emploi dans le traitement du choc anaphylactique semble problématique, vu leur très faible marge thérapeutique.

Chez le lapin, l'acide ε-amino-caproïque a un effet favorable dans le 60 % des cas. Les expériences effectuées sur les cobayes ont démontré que cette substance possédait une certaine efficacité antianaphylactique.

Literatur

1. World Health Org. techn. Rep. 190 (1960)
2. *Sigg, K.:* Therapie akuter, lebensbedrohender, allerg. Zustände. Dermatologica *113:* 300–303 (1956).
3. *Spier, W.:* Allergie der Haut, Handbuch der Dermatologie und Venerologie von *Gottron und Schönfeld*, Band 1, Teil 1: 691–692, 630–631 (Thieme, Stuttgart, 1961).
4. *Doerr, R.:* Die Anaphylaxie, Band VI von «Die Immunitätsforschung, Ergebnisse und Probleme in Einzeldarstellung», von *R. Doerr*, 123–130, 103–111, 164–165 (Springer, Wien, 1950).
5. Hypertensin Ciba, Ein Fortschritt auf dem Gebiete der Schock- und Kollapsbehandlung (Werbeschrift der Ciba).
6. *v. Capeller, D.; Widmer, L. K.* und *Staub, H.:* Hautdurchblutung unter Hypertensin. Helv. physiol. pharmacol. Acta *18:* C 12–C 15 (1960).
7. *Møller, K. O.:* Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie, (Lehrbuch) 364, 370 (Schwabe, Basel/Stuttgart, 1961).
8. Selbst zusammengestellt aus *Spector, W. S:* Handbook of Toxicology, Volume 1: Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals (Saunders, Philadelphia/London, 1956).
9. Panthesin: Prospekt der Firma Sandoz A.G., Basel.
10. *Alkjaersig, N.; Fletcher, A. P.* and *Sherry, S.:* E – Aminocaproid Acid: An Inhibitor of Plasminogen Activation. J. biol. Chem. *234:* 832–837 (1959).
11. *Koller, F.:* Fibrinolyse, Schweiz. med. Wschr. *90:* 1233–1238 (1960).
12. *Spink, W. W.* and *Vick, J. A.:* Endotoxin shock and the coagulation Mechanism: Modification of shock with Epsilon-Aminocaproic Acid (EACA). Proc. Soc. exp. Biol. Med. *106:* 242 (1961).
13. *de Nicola, P.; Scardi, F.* und *Gibelli, A.:* Die antifibrinolytische Wirkung der Epsilon-Aminocapronsäure, Schweiz. med. Wschr. *90:* 1256–1257 (1960).
14. *Rocha e Silva, M.:* Histamin, Trinagel, Band 111, Nr. 1: 1–9 (März 1957).

Adresse des Autors: Dr. H. W. Neubauer, Dermatologische Universitätsklinik, *Basel* (Schweiz)